



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(19)

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 136 470
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 84109243.0

(5) Int. Cl. **A 61 K 31/19**

C 07 C 59/84, C 07 C 59/64
C 07 C 101/453, C 07 C 101/24

(22) Anmeldetag: 03.08.84

(30) Priorität: 05.08.83 DE 3328401 **A1 (AS) 2.1.85**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.04.85 Patentblatt 85/15

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Merckle GmbH
Dr.-Georg-Spohn-Strasse 7
D-7902 Blaubeuren (DF)

(72) Erfinder: Metz, Gunter, Dr.
Auf dem Rücken 29
D-7902 Blaubeuren (DE)

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al.
Patentanwälte Dr. Franz Lederer Dipl.-Ing. Reiner F.
Meyer-Roxlau Lucile-Grahn-Strasse 22
D-8000 München 80 (DE)

(54) Injizierbare Lösung zur Behandlung von Entzündungen.

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Naproxenlysinat, Ketoprofenlysinat und/oder Diclofenaclysinat in Form einer injizierbaren Lösung bei der Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen sowie injizierbare Lösungen enthaltend den entzündungshemmenden Wirkstoff Naproxen, Ketoprofen oder Diclofenac in Form seines Lysinats.

EP 0 136 470 A2

Ex. 3

DR. A. VAN DER WERTH
Dipl.-Ing. (1934-1974)

DR. FRANZ LEDERER
Dipl.-Chem

R.F. MEYER-ROXLAU
Dipl.-Ing.

8000 MÜNCHEN 80
LUCLE-GRAHN-STRASSE 22
TELEFON (089) 47 29 47
TELEK: 524624 LEDER D
TELEGR: LEDERFIPATENT

L/HÖ

MERCKLE GmbH
Dr. Georg-Spohn-Straße 7
7902 Blaubeuren

Injizierbare Lösung zur Behandlung von Entzündungen

Injektionslösungen zur Behandlung akuter Entzündungen und rheumatischer Erkrankungen sind überwiegend Kombinationspräparate basierend auf entzündungshemmenden Wirkstoffen, deren Einarbeitung in physiologisch verträgliche Lösungen problemlos ist, wie z.B. Phenylbutazon und Salicylsäurederivate. Daneben sind insbesondere auch Kombinationen mit Corticoiden üblich, deren Einsatz jedoch therapeutisch Grenzen gesetzt sind.

Von den anerkannten potenten antirheumatisch wirksamen Monosubstanzen, wie Indometacin, Ketoprofen, Naproxen, Ibuprofen und Diclofenac ist in einer gebrauchsfertigen Injektionslösung nur das Diclofenac-Natrium bekannt. Indometacin und Ketoprofen stehen zur therapeutischen Anwendung derzeit nur als Trockenlyophilisate zur Verfügung. Dies hat einerseits seine Ursache darin, daß zur Solubilisierung mit anorganischen Basen, z.B. Natriumhydroxid, relativ hohe pH-Werte erforderlich sind, andererseits bei diesen pH-Werten die Wirkstoffe zersetzt werden und instabile Formulierungen ergeben.

vgl.
Voltozen-
Angulen
AC 86/89, S.
1237

Erfindungsgemäße Aufgabe war daher die Herstellung einer stabilen und physiologisch verträglichen gebrauchsfertigen Injektionslösung mit möglichst hohem Wirkstoffanteil in kleinen Volumina. Die Auswahl geeigneter Wirkstoffe würde

hierbei auf Ketoprofen, Naproxen und Diclofenac beschränkt, da Indometacin zwar sehr potent, aber mit hohen Nebenwirkungs-raten belastet ist und Ibuprofen als wirkungsmäßig schwächste Substanz der genannten Wirkstoffe gilt und zur Erzielung therapeutischer Effekte sehr hohe Konzentrationen in der Injektionslösung und damit große Volumina erfordert hätte. Die erfindungsgemäße Aufgabe konnte durch Einsatz der Lysinate von Ketoprofen, Naproxen und Diclofenac gelöst werden. Die einfach herzustellenden Lösungen der Lysinate haben gegenüber den entsprechenden Lösungen der Natriumsalze den Vorteil, daß ihr pH-Wert im physiologischen Bereich liegt, daß sie deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen erlauben und daß die so erzielten Lösungen stabil sind. Wie weiterhin überraschend in experimentellen Untersuchungen gefunden wurde, sind die Lösungen der Lysinate denen der entsprechenden Natriumsalze in der pharmakologischen Wirkung signifikant überlegen.

Ketoprofen, Naproxen und Diclofenac sind die international eingeführten Trivialnamen folgender Wirkstoffe:

Ketoprofen:	2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure
Naproxen:	2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure
Diclofenac:	<u>2</u> -(2,6-Dichlor-anilino)-phenyl]essigsäure.

Lysin ist die Aminosäure mit der chemischen Bezeichnung 2,6-Diaminocapronsäure, die erfindungsgemäß vorzugsweise in der natürlich vorkommenden L-Form eingesetzt wird. Die Lysinate sind die Salze des Lysins.

Die Wirksamkeitsbestimmung der erfindungsgemäßen Lösungen im Vergleich zu den entsprechenden Lösungen der Natriumsalze erfolgte nach einer modifizierten Methode von Coubon et al., 1954 (R.A. Turner Screening Methods in Pharmacology, Academic Press New York, 1965, S. 157) am Kaolinödem der Rattenpfote (7 Tiere/Gruppe). Der Provokator Kaolin wurde als 20 %ige wäßrige Suspension in einem Volumen von 0,2 ml/Pfote subcutan in die rechte Hinterpfote appliziert. 1 Stunde nach der Provokatorgabe erfolgte die i.m.-Applikation der Test-

- 3 -

lösungen in den rechten Oberschenkel. Die Kontrollgruppe erhielt jeweils das Vehikel. 24 Stunden nach Applikation wurde die Ödembildung durch Messung der Wasserverdrängung nach bekannten Verfahren gemessen. Hierbei wurden die in folgender Tabelle zusammengefaßte Resultate erzielt:

Injektionslösung	Wirkstoffdosis mg/kg	Ödemreduktion ¹⁾
Naproxen	-Lysinat 1,0 Naproxen	- 14 %
	10,0 Naproxen	- 44,8 % ***
	-Natrium 2,0 Naproxen	+ 2 %
	20,0 Naproxen	- 49,1 % ***
Ketoprofen	1,0 Ketoprofen	- 48,3 % ***
	10,0 Ketoprofen	- 48,3 % ***
	2,0 Ketoprofen	- 23,3 %
	20,0 Ketoprofen	- 74,1 % ***
Diclofenac	0,75 Diclofenac-Natrium	- 1,7 %
	7,5 Diclofenac-Natrium	- 44,8 % ***
	10 Diclofenac-Natrium	- 10,3 %
	20 Diclofenac-Natrium	- 39,7 % ***

Signifikanz *** $p < 0,001$ ¹⁾ bezogen auf Kontrollgruppe
(100 %)

Wie die Ergebnisse zeigen sind die verwendeten Lysinate denen der Natriumsalze in wesentlich geringerer Wirkstoffkonzentration entzündungshemmend signifikant überlegen (Ketoprofen, Diclofenac) oder äquipotent (Naproxen).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Injektionspräparate erfolgt vorzugsweise durch Lösung der isolierten Lysinate. Die Bildung der Lysinate ist durch Reaktion der Natriumsalze von Naproxen, Diclofenac und Ketoprofen mit Lysin Hydrochlorid in geeigneten Lösungsmitteln nach üblichen Verfahren möglich. Die kristallinen Lysinate können ferner durch Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln rein dargestellt werden.

Ferner kann die Umsetzung der gelösten Natriumsalze mit äquimolaren Mengen an Lysin Hydrochlorid ohne vorherige Isolation der gebildeten Lysinate unmittelbar in der fertigen Injektionslösung erfolgen, sofern das dabei gebildete Natriumchlorid physiologisch verträgliche Werte nicht überschreitet.

Die Umsetzung und Solubilisierung der Wirkstoffe mit Lysin Base direkt in der Injektionslösung ist ebenfalls möglich, aber wenig vorteilhaft. Da Lysin Base selbst zur Eigenverfärbung und Zersetzung neigt, ist der Einsatz des stabilen Lysin Hydrochlorids dem der Base vorzuziehen.

Als Lösungsmittel dient Wasser ad inj. alleine oder bevorzugt unter Zusatz üblicher und physiologisch verträglicher Lösungsmittel und/oder Lösungsvermittler wie z.B. Propylenglykol, Polyole wie Glycerin, Polyoxyalkylenen z.B. Poly(oxethylen)-poly(oxpropylen)polymeren, Glycerinformal, Benzylalkohol oder Butandiol. Durch Zusatz dieser Lösungsvermittler werden bekannterweise Lösungen erzielt, die trotz hoher Wirkstoffkonzentration in der Kälte stabil sind und nicht zu teilweiser Kristallisation der Wirkstoffe führen.

- 5 -

Weiterhin können, wie für Injektionspräparate üblich, Oxidationsstabilisatoren, wie z.B. Natriumdisulfit, oder Konservierungsmittel, wie z.B. Benzylalkohol, sinnvoll eingearbeitet werden. Für die therapeutische Anwendung ist ferner die Zugabe von Lokalanästhetika, wie Lidocain oder Cinchocain, empfehlenswert.

Die erfindungsgemäßen Injektionspräparate werden für die therapeutische Anwendung nach üblichen Verfahren sterilisiert oder keimfrei in Ampullen von 1-3 ml abgefüllt.

Die erfindungsgemäßen Injektionslösungen enthalten bei Verwendung von Naproxen- oder Ketoprofen-Lysinat 5 - 25 %, vorzugsweise 10 - 15 %, an Naproxen bzw. Ketoprofen und bei Verwendung von Diclofenac-Lysinat 2 - 5 % an Diclofenac. Die therapeutisch verwendete Einzeldosierung der Lysinate beträgt 100 - 300 mg an Naproxen bzw. Ketoprofen und 40 - 100 mg an Diclofenac.

Die erfindungsbemäßen Injektionslösungen sollen durch folgende Beispiele näher erläutert werden:

Beispiel 1

10,0 g Ketoprofen
7,16 g L-Lysin HCl
39,0 ml n-NaOH
1,0 g Benzylalkohol
0,5 g Lidocain HCl
ad 100 ml Aqua bidest.

- 6 -

Beispiel 2

16,34 g Naproxenlysinat
(entsprechend 10,0 g Naproxen)
3,0 g Poly(oxethylen)-poly(oxpropylen)-
Polymer / Mol.Gew. 8350
1,0 g Benzylalkohol
0,25 g Natriumdisulfit
ad 100 ml Aqua bidest.

Beispiel 3

3,75 g Diclofenac Natrium
2,15 g L-Lysin Hydrochlorid
60,0 ml Propylenglykol
1,0 g Benzylalkohol
ad 100 ml Aqua bidest.

Patentansprüche

1. Injizierbare Lösung enthaltend den entzündungshemmenden Wirkstoff Naproxen, Ketoprofen oder Diclofenac in Form seines Lysinats.
2. Injektionslösung gemäß Anspruch 1, enthaltend Ketoprofen-Lysinat in einer Menge von 5-25 Gew.-%, vorzugsweise 10-15 Gew.-%, bezogen auf Ketoprofen.
3. Injektionslösung gemäß Anspruch 1, enthaltend Naproxen-Lysinat in einer Menge von 5-25 Gew.-%, vorzugsweise 10-15 Gew.-%, bezogen auf Naproxen.
4. Injektionslösung gemäß Anspruch 1, enthaltend Diclofenac-Lysinat in einer Menge von 2-5 Gew.-% bezogen auf Diclofenac.
5. Injektionslösung nach einem der Ansprüche 1-4 als wäßrige Lösung oder als wäßriges Lösungsmittelgemisch unter Zusatz physiologisch verträglicher Lösungsvermittler, Stabilisatoren und/oder Konservierungsmittel.
6. Injektionslösung nach Anspruch 5 zusätzlich enthaltend ein geeignetes Lokalanästhetikum.
7. Verwendung von Naproxenlysinat, Ketoprofenlysinat und/oder Diclofenaclysinat zur Herstellung injizierbarer Lösungen.
8. Verwendung von Naproxenlysinat, Ketoprofenlysinat und/oder Diclofenaclysinat in Form einer injizierbaren Lösung bei der Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen.